

51

Int. Cl.:

C 07 d, 51/54

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 7/10

Schöndenergenen

10

11

Offenlegungsschrift 2258 378

21

Aktenzeichen: P 22 58 378.4-44

22

Anmeldetag: 29. November 1972

43

Offenlegungstag: 14. Juni 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

1. Dezember 1971

24. Januar 1972

33

Land:

Japan

31

Aktenzeichen:

97431-71

8885-72

54

Bezeichnung:

Adenosinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (Japan)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Kreisler, A. v., Dr.-Ing.; Schönwald, K., Dr.-Ing.;
Meyer, Th., Dr.-Ing.; Fues, J. F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;
Kreisler, A. v., Dipl.-Chem.; Keller, C., Dipl.-Chem.;
Klöpsch, G., Dr.-Ing.; Selting, G., Dipl.-Ing.;
Patentanwälte, 5000 Köln

72

Als Erfinder benannt:

Yoshioka, Yoshio; Marumoto, Ryuji; Honjo, Mikio;
Kawazoe, Katsuyoshi; Osaka (Japan)

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2258378

DR.-ING. VON KREISLER DR.-ING. SCHÖNWALD
 DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPL.-CHEM. ALEX VON KREISLER
 DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLÖPSCH DIPL.-ING. SELTING

KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

Köln, den 28. November 1972
 Kl./Ax/Bt

2258378

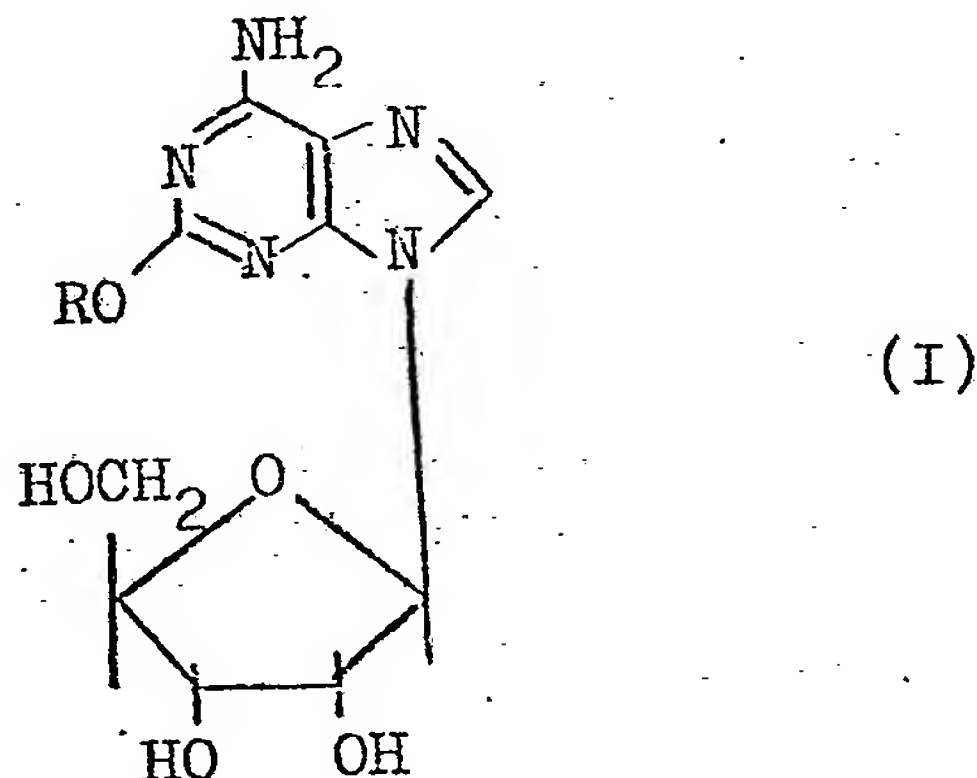
Takeda Chemical Industries, Ltd., 27, Doshomachi
2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan

Adenosinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue und wertvolle Adenosinderivate und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

2-Methoxyadenosin hat bekanntlich eine hypotensive Wirkung sowie eine erweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäße. Diese Verbindung kann jedoch klinisch nicht verwendet werden, weil diese Wirkungen schwach sind und sie im Blut schnell zersetzt wird.

Gegenstand der Erfindung sind neue Adenosinderivate der Formel



in der R ein niederer Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen, ein ω -substituierter Polymethylenrest der Formel $R'O(CH_2)_n-$, in der R' ein Wasserstoffatom, ein niederer Alkylrest oder ein Phenylrest und n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, oder ein gegebenenfalls mit einem niederen Alkylrest, einem niederen Alkoxyrest oder einem Halogenatom substituierter Phenylrest ist.

Weitere Untersuchungen an diesen Verbindungen (I) haben ergeben, daß sie ausgezeichnete pharmakologische Wirkungen haben, z.B. eine starke und langanhaltende hypotensive Wirkung und eine lang anhaltende erweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäße.

Die Erfindung umfaßt ferner pharmazeutisch unbedenkliche Salze der Adenosinderivate (I). Diese Salze haben ebenfalls eine starke und lang anhaltende erweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäße und eine hypotensive Wirkung. Die Erfindung ist ferner auf pharmazeutische Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen gemäß der Erfindung enthalten, sowie auf ein Verfahren zur Herstellung der neuen und wertvollen Adenosinderivate (I) und ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze gerichtet.

In der Formel (I) kann der niedere Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt werden niedere Alkylreste mit bis zu 6 C-Atomen, z.B. Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Allyl, n-Butyl, Isobutyl, Crotyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Als Polymethylenkomponente des durch die Formel $R'O(CH_2)_n$ dargestellten Polmethylen kommen Äthylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen und Hexamethylen infrage. R' in dieser Formel ist ein Wasserstoffatom, ein niederer Alkylrest oder ein Phenylrest. Der niedere Alkylrest, für den R' steht, kann geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt werden niedere Alkylreste mit bis zu 7 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Allyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Als typische Beispiele des ω -substituierten Polmethylen sind zu nennen: β -Hydroxyäthyl, β -Methoxyäthyl, β -Äthoxyäthyl, β -Isopropoxyäthyl, β -Allyloxyäthyl, β -n-Butoxyäthyl, β -n-Heptyloxyäthyl, β -Phenoxyäthyl, γ -Hydroxypropyl, γ -Äthoxy-n-propyl, γ -n-Butoxy-n-propyl, γ -Phenoxy-n-propyl, δ -Hydroxy-n-butyl, δ -Methoxy-n-butyl, δ -n-Butoxy-n-butyl,

ξ -Hydroxy-n-pentyl, ξ -Methoxy-n-propyl, ξ -n-Propoxy-n-propyl, ξ -Hydroxy-n-hexyl, ξ -Methoxy-n-hexyl und ξ -Äthoxy-n-hexyl.

Der Phenylrest, für den R in der Formel (I) steht, kann mit einem niederen Alkylrest, einem niederen Alkoxyrest oder einem Halogenatom substituiert sein. Der niedere Alkylrest kann geradkettig oder verzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein. Vorteilhaft sind niedere Alkylreste mit bis zu 7 C-Atomen, z.B. die niederen Alkylreste, die vorstehend im Zusammenhang mit R' genannt wurden. Vorzugsweise ist der niedere Alkoxyrest ein Rest mit bis zu 7 C-Atomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, Allyloxy, n-Butoxy und n-Heptyloxy. Als Halogenatome kommen Chlor, Brom, Jod und Fluor infrage. Der Phenylrest kann einen oder mehrere dieser Substituenten in einer oder mehreren beliebigen Stellungen des Benzolrings enthalten. Als Beispiele von Phenylresten, die einen oder mehrere dieser Substituenten enthalten, sind m-Tolyl, p-Äthylphenyl, p-n-Butylphenyl, p-Methoxyphenyl, p-n-Propoxyphenyl, o-Chlorphenyl, o-Bromphenyl, o-Fluorphenyl, m,m'-Dichlorphenyl und p-Äthyl-o-chlorphenyl zu nennen.

Die Adenosinderivate der Formel (I) können beispielsweise durch Umsetzung von 2-Halogenadenosinen mit einer Verbindung der Formel ROH (II), in der R die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

Die 2-Halogenadenosine sind an sich bekannte Verbindungen, die beispielsweise nach dem Verfahren, das in "Journal of Heterocyclic Chemistry" 1, S. 213-214, beschrieben ist, leicht hergestellt werden. Am vorteilhaftesten werden 2-Chloradenosin und 2-Bromadenosin als 2-Halogenadenosine verwendet.

Als Basen können vorteilhaft anorganische Basen, z.B. Alkali-hydroxyde oder Erdaalkalihydroxyde, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Lithiumhydroxyd, Calciumhydroxyd und Bariumhydroxyd,

oder die Alkalimetalle selbst, z.B. Natrium und Kalium, verwendet werden. Der hier gebrauchte Ausdruck "anorganische Base" umfaßt somit auch die Alkalimetalle.

Bei Verwendung eines Alkalimetalls wird dieses vorzugsweise in der Verbindung der Formel (II), die ein Alkohol oder ein Phenol ist, gelöst und das gebildete Alkoxyd oder Phenoxyd auf das 2-Halogenadenosin zur Einwirkung gebracht. In diesem Fall ist es vorteilhaft, pro Mol 2-Halogenadenosin etwa 1 bis 10 Mol, insbesondere etwa 5 bis 7 Mol Alkalimetall in einem großen Überschuß (z.B. etwa 10 bis 300 Mol) der Verbindung (II) zu lösen und die erhaltene Lösung auf das 2-Halogenadenosin zur Einwirkung zu bringen. Der Überschuß der Verbindung (II) ist ebenfalls als Lösungsmittel wirksam, jedoch kann gegebenenfalls ein organisches Lösungsmittel, z.B. Dioxan und Dimethylsulfoxyd, oder deren Gemisch verwendet werden.

Bei Verwendung eines Alkali- oder Erdalkalihydroxyds wird dieses feste Hydroxyd ebenfalls vorzugsweise in der Verbindung (II) gelöst und die Lösung auf das Halogenadenosin zur Einwirkung gebracht. Auch in diesem Fall ist es vorteilhaft, pro Mol 2-Halogenadenosin etwa 1 bis 10 Mol, insbesondere etwa 5 bis 7 Mol Hydroxyd in einem großen Überschuß (z.B. etwa 10 bis 300 Mol) der Verbindung (II) zu lösen.

Die vorstehend beschriebene Reaktion verläuft glatt bei einer Temperatur von etwa 50° bis 200°C, insbesondere etwa 100° bis 130°C. Für diese Reaktion sind wasserfreie Bedingungen nicht unbedingt erforderlich, vielmehr verläuft die Reaktion auch in Gegenwart einer geringen Wassermenge im Reaktionssystem, z.B. in Gegenwart einer äquimolaren Wassermenge, bezogen auf das 2-Halogenadenosin.

Durch diese Reaktion wird das Halogenatom des 2-Halogenadenosins durch den von der Verbindung (II) stammenden Rest RO- ersetzt, wobei das Adenosinderivat der Formel (I) gebildet wird. Die in dieser Weise hergestellten Adenosinderivate (I) lassen sich nach an sich bekannten Verfahren, z.B. durch Extraktion, Umkristallisation und Chromatographie, leicht vom Reaktionsgemisch isolieren und reinigen. Sie können nach an sich bekannten Verfahren in ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze umgewandelt werden. Als typische Beispiele pharmazeutisch unbedenklicher Salze sind die Salze mit anorganischen Säuren, z.B. die Hydrochloride und Sulfate, zu nennen.

Bei Verwendung von Verbindungen der Formel (II), in der R ein niederer Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen ist, besteht die Neigung zur Bildung von 2-Alkoxyadenosinoligomeren als Nebenprodukt. In diesem Fall läßt sich die gewünschte Verbindung (I) nach üblichen Trennverfahren, z.B. durch Ausfällung aus einer wässrigen Lösung oder durch Chromatographie (z.B. durch Säulenchromatographie an Kieselgel) leicht vom 2-Alkoxyadenosinoligomeren abtrennen.

Wie bereits erwähnt, zeichnen sich die neuen Adenosinderivate (I) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze durch ihre starke und lang anhaltende erweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäße sowie ihre hypotensive Wirkung aus, so daß sie als Mittel zur Erweiterung der Herzkranzgefäße und/oder als blutdrucksenkende Mittel für Warmblüter verwendet werden können.

Nachstehend wird als Beispiel ein Versuch beschrieben, der die erweiternde Wirkung von repräsentativen Verbindungen gemäß der Erfindung auf die Herzkranzgefäße veranschaulicht.

Versuch zur Ermittlung der erweiternden Wirkung auf die
Herzkranzgefäße

Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 7 bis 10 kg wurden mit Natriumpentobarbital anästhesiert. (intravenöse Verabreichung von 30 mg/kg). Unter künstlicher Beatmung mit Raumluft wurde die Brust durch den fünften linken Interkostalraum geöffnet. Nach Heparinisierung (1000 Einheiten/kg, intravenös) wurde der Circumflexzweig der linken Kranzarterie am proximalen Ende abgebunden, und der distale Abschnitt wurde sofort mit einer Polyäthylen-Kanüle versehen, mit der das von der linken Karotis kommende Blut durch einen elektrischen Durchflußmesser geleitet wurde. Jede Testverbindung wurde in die Koronararterie oder die Femoralvene der Tiere in Form einer Lösung von 0,1 mg/ml Wasser oder in einem Gemisch von Wasser und Polyäthylen-glykol in einer Dosis von 10 µg/Tier in die Koronararterie bzw. intravenös in einer Dosis von 10 µg/kg injiziert. Der Anstieg des Koronardurchflusses nach der Injektion wurde für die einzelnen Testverbindungen gemessen. Der prozentuale Anstieg des Koronardurchflusses in den in den Tabellen 1 und 2 genannten Zeiträumen wurde nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Prozentualer Anstieg des Koronardurchflusses} = \frac{\text{maximaler Koronardurchfluß in der Periode} - \text{Koronardurchfluß vor der Injektion}}{\text{Koronardurchfluß vor der Injektion}} \times 100$$

Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 1 (Injektion in die Koronararterie)

Testverbindung	prozentualer Anstieg des Koronardurchflusses		
	0-0,5 Minuten nach Injektion	0,5-1 Minuten nach Injektion	1 bis 2 Minuten nach Injektion
2-Methoxyadenosin	137,4	35,7	12,8
2-n-Propoxyadenosin	227,8	175,3	143,1
2-n-Butoxyadenosin	260,0	133,9	107,8
2-n-Pentyloxyadenosin	192,5	90,0	60,0
2-Allyloxyadenosin	175,8	89,2	59,4
2-Crotyloxyadenosin	138,5	69,2	46,2
2-(β -Hydroxyäthoxy)-adenosin	261,3	141,1	83,7
2-(β -Methoxyäthoxy)-adenosin	237,4	62,8	32,6
2-(β -Äthoxyäthoxy)-adenosin	245,3	105,7	72,4
2-Phenoxyadenosin	186,0	60,3	39,4

Tabelle 2 (intravenöse Injektion)

Testverbindung	prozentualer Anstieg des Koronardurchflusses		
	0-1 Minute nach Injektion	1-2 Minuten nach Injektion	2-3 Minuten nach Injektion
2-Methoxyadenosin	0	0	0
2-Äthoxyadenosin	81,7	63,3	37,5
2-n-Propoxyadenosin	133,2	156,7	95,9
2-n-Butoxyadenosin	102,8	49,6	49,8
2-n-Pentyloxyadenosin	100,0	64,7	23,5
2-(β -Hydroxyäthoxy)-adenosin	143,6	66,2	35,4
2-(β -Äthoxyäthoxy)-adenosin	105,8	81,4	50,9
2-(β -n-Butoxyäthoxy)-adenosin	60,0	20,0	20,0
2-Phenoxyadenosin	51,4	17,4	7,2
2-(m-Methylphenoxy)-adenosin	61,4	18,5	7,7

Die Adenosinderivate (I) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze können allein oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Trägern verabreicht werden. Als pharmazeutische Zubereitungen kommen Pulver, Tabletten, Lösungen und Emulsionen für die orale Verabreichung und Flüssigkeiten für die Injektion infrage.

Pharmazeutische Zubereitungen, die eine oder mehrere der Verbindungen gemäß der Erfindung enthalten, können nach den für die Herstellung von Pulvern, Kapseln, Tabletten, Pillen, Injektionsflüssigkeiten usw. an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Wahl der Träger hängt von der Darreichungsart, der Löslichkeit der Adenosinderivate (I) usw. ab.

Die Dosis der Verbindungen gemäß der Erfindung hängt von der Darreichungsart, der Art der Warmblüter und von der gewünschten Wirkung ab. Wenn sie beispielsweise dem Erwachsenen oral zur Behandlung der Koronarinsuffizienz oder der essentiellen Hypertonie verabreicht werden, liegen die Dosen vorteilhaft im Bereich von 0,1 bis 20 mg pro Tag.

In den folgenden Beispielen verhalten sich Gewichtsteile zu Raumteilen wie Gramm zu Kubikzentimeter.

Beispiel 1

In 50 Raumteilen 2-Methoxyäthanol wird 1,0 Gew.-Teil Natriummetall gelöst. Zur Lösung werden 4,53 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei 130°C gehalten, worauf das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird in 20 Raumteilen Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Essigsäure auf pH 7,0 eingestellt, wobei sich eine Fällung abscheidet. Die abfiltrierte Fällung wird in 100 Raumteilen eines Gemisches von Methanol und Chloroform

(Volumenverhältnis 3 : 17) gelöst. Die Lösung wird durch eine Säule geleitet, die mit 80 Gew.-Teilen Kieselgel gefüllt ist. Der Ablauf wird unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 3,30 Gew.-Teile 2-(β -Methoxyäthoxy)adenosin in Form von weißen Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten werden.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N-HCl}}$ μ (ϵ): 273 ($11,6 \times 10^3$), 248 ($8,1 \times 10^3$);

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ μ (ϵ): 266 (12×10^3); $\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{-NaOH}}$ μ (ϵ): 266 ($11,9 \times 10^3$)

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$	45,74	5,61	20,52
Gefunden:	45,53	5,72	20,41

Beispiel 2

Der in Beispiel 1 beschriebene Versuch wird wiederholt mit dem Unterschied, daß 5,21 Gew.-Teile 2-Bromadenosin anstelle von 2-Chloradenosin verwendet werden und die Reaktionsdauer 2 Stunden beträgt. Hierbei werden 3,52 Gew.-Teile 2-(β -Methoxyäthoxy)adenosin in Form von Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten.

Beispiel 3

Der in Beispiel 1 beschriebene Versuch wird wiederholt mit dem Unterschied, daß 1,0 Gew.-Teil Kaliummetall anstelle von Natrium verwendet wird. Als Produkt werden 3,5 Gew.-Teile 2-(β -Methoxyäthoxy)adenosin in Form von Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten.

Beispiel 4

In 200 Raumteilen 2-Methoxyäthanol werden 2,00 Gew.-Teile 2-Chloradenosin und 2,00 Gew.-Teile festes Natriumhydroxyd gelöst. Die Lösung wird zwei Stunden bei 120°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise aufgearbeitet, wobei 1,1 Gew.-Teile 2-(β-Methoxyäthoxy)-adenosin in Form von Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten werden.

Beispiel 5

4,5 Gew.-Teile 2-Chloradenosin, 40 Raumteile Äthylenglykolmonobutyläther und 1,0 Gew.-Teil Natriummetall werden unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Nach Abkühlung auf 20°C werden dem Reaktionsgemisch 200 Raumteile Diäthyläther zugesetzt, wobei sich eine Fällung bildet. Die abfiltrierte Fällung wird in 1000 Raumteilen 20%igem Methanol gelöst. Nach Einstellung auf pH 7,0 mit 1N-Salzsäure wird die Lösung mit einer Aktivkohlsäule (45 Gew.-Teile) behandelt. Die Säule wird mit 2.000 Raumteilen Wasser gewaschen und mit einem Gemisch von Pyridin, Äthanol, konzentriertem wässrigem Ammoniak und Wasser (Volumenverhältnis 50:50:1:49) eluiert. Das Eluat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 20 Raumteilen Methanol gelöst. Zur Lösung werden 200 Raumteile Diäthyläther gegeben. Die gebildete Fällung wird abfiltriert, wobei 3,5 Gew.-Teile 2-(β-n-Butoxyäthoxy)adenosin als weißes Pulver erhalten werden.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}^{0,1N-HCl} \text{ } \mu\mu (\xi): 273 (11,9 \times 10^3), 248 (8,2 \times 10^3);$

$\lambda_{\max}^{H_2O} \text{ } \mu\mu (\xi): 266 (12,2 \times 10^3); \lambda_{\max}^{0,1N-NaOH} \text{ } \mu\mu (\xi): 267 (12,2 \times 10^3)$

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{16}H_{25}N_5O_6$	50,12	6,57	18,27
Gefunden:	49,80	6,56	18,05

Beispiel 6

In einem Gemisch von 30 Raumteilen Phenol und 30 Raumteilen Dioxan wird 1,0 Gew.-Teil Natriummetall gelöst. Zur Lösung werden 4,53 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Das Gemisch wird 8 Stunden bei 120°C gerührt, dann auf 20°C gekühlt und in 600 Raumteile Diäthyläther gegossen. Die gebildete Fällung wird abfiltriert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter den in Beispiel 1 genannten Bedingungen gereinigt. Hierbei werden 2,95 Gew.-Teile 2-Phenoxyadenosin als weißes Pulver erhalten.

UV-Absorptionsspektrum:

$$\lambda_{\max}^{\text{MeOH}} \text{ } \mu\text{u} (\epsilon): 266 (14,3 \times 10^3)$$

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{16}H_{17}N_5O_5$			
$\frac{1}{2}CH_3OH \cdot \frac{1}{2}H_2O$	51,56	5,24	18,22
Gefunden:	51,94	4,99	17,90

Beispiel 7

3,0 Gew.-Teile festes Natriumhydroxyd werden in 300 Gew.-Teilen Äthanol gelöst, wobei erhitzt wird. Zur Lösung werden 4,5 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden gekocht und dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 20 Raumteilen Wasser gelöst und die Lösung mit Essigsäure auf pH 7,0 eingestellt. Die gebildete Fällung wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene einge-

dampft. Die Lösung des Rückstandes in 100 Raumteilen Methanol wird filtriert und das erhaltene Filtrat durch eine Säule von 30 Gew.-Teilen Kieselgel geleitet. Die Säule wird mit 2.000 Raumteilen eines Gemisches von Methanol und Chloroform (Volumenverhältnis 1:9) eluiert. Die ersten Fraktionen bis zu 500 Raumteilen werden verworfen. Alle folgenden Fraktionen werden zusammengegossen und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 20 Raumteilen Methanol gelöst. Zur Lösung werden 100 Raumteile Diäthyläther gegeben. Hierbei werden 3,0 Gew.-Teile 2-Äthoxyadenosin als weißes Pulver erhalten.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}^{0,01N-HCl}$: 275, 249 μ ; $\lambda_{\max}^{H_2O}$: 268, 253 (Schulter) μ

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{12}H_{17}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	45,00	5,66	21,87
Gefunden:	45,07	5,26	21,84

Beispiel 8

Ein Gemisch von 4,5 Gew.-Teilen 2-Chloradenosin, 100 Raumteilen n-Propanol und 4,0 Gew.-Teilen festem Natriumhydroxyd wird 10 Stunden bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 2-n-Propoxyadenosin als weißes Pulver erhalten wird.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\max}^{0,01N-HCl}$: 275, 249 μ ; $\lambda_{\max}^{H_2O}$: 268, 253 (Schulter) μ

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{13}H_{19}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	46,69	6,03	20,95
Gefunden:	46,80	5,53	20,85

Beispiel 9

Ein Gemisch von 1 Gew.-Teil 2-Chloradenosin, 100 Raumteilen n-Butanol, 5,0 Gew.-Teilen Natriumhydroxyd und 0,5 Raumteilen Wasser wird zwei Stunden bei 100°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 10 Raumteilen Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 1N-Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 150 Raumteilen 2-Methoxyäthanol heiß extrahiert. Der Extrakt wird auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen, wobei 0,4 Gew.-Teile 2-n-Butoxyadenosin als weißes Pulver erhalten werden. Dieses Produkt wird aus Wasser umkristallisiert, wobei 0,3 Gew.-Teile farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 155°C erhalten werden.

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{14}H_{21}N_5O_5$	49,55	6,24	20,64
Gefunden:	49,36	6,06	20,84

Eine Lösung von 1 Gew.-Teil des in dieser Weise hergestellten 2-n-Butoxyadenosins in 20 Raumteilen Methanol wird zu 3,5 Raumteilen 1N-Salzsäure gegeben, wobei 0,9 Gew.-Teile 2-n-Butoxyadenosinhydrochlorid als weißes Pulver erhalten werden.

Beispiel 10

Ein Gemisch von 1,0 Gew.-Teil 2-Chloradenosin, 100 Raumteilen n-Butanol und 4,5 Gew.-Teilen Kaliumhydroxyd wird eine Stunde bei 90°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 9 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 0,3 Gew.-Teile 2-n-Butoxyadenosin in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 155°C erhalten werden.

Beispiel 11

Ein Gemisch von 1,0 Gew.-Teil 2-Bromadenosin, 100 Raumteilen Amylalkohol, 4 Gew.-Teilen Calciumhydroxyd und 0,5 Raumteilen Wasser wird zwei Stunden bei 100°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 9 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 0,15 Gew.-Teile 2-n-Pentyloxyadenosin als weißes Pulver erhalten werden.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{0,01N-HCl}$: 275, 249 μ ; $\lambda_{\text{max}}^{H_2O}$: 268, 253 (Schulter) μ

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{15}H_{23}N_5O_5$	50,98	6,56	19,82
Gefunden:	50,69	6,66	19,91

Beispiel 12

1,0 Gew.-Teil Natriummetall wird in einem Gemisch von 30 Raumteilen Allylalkohol und 50 Raumteilen Dioxan gelöst. Zur Lösung werden 5,0 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Die erhaltene Lösung wird vier Stunden gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 0,8 Gew.-Teile 2-Allyloxyadenosin als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 193°C erhalten werden.

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{13}H_{17}N_5O_5$	48,29	5,30	21,66
Gefunden:	48,41	5,48	21,73

Beispiel 13

Auf die in den vorstehenden Beispielen beschriebene Weise werden die nachstehend in Tabelle 3 genannten Verbindungen gemäß der Erfindung hergestellt.

Verbindung	Elementaranalyse		gefunden, %	Schmelzpunkt, UV-Absorptions- spektrum
	Brutto- formel	berech- net, %		
2-(β -Äthoxy- äthoxy)- adenosin	$C_{14}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46.15 H 6.09 N 19.23	46.02 6.07 19.05	$\lambda_{max}^{0.1N-HCl}$; 273,248 μ $\lambda_{max}^{H_2O}$; 266,250 (Schulter) μ $\lambda_{max}^{0.1N-NaOH}$; 266,250 (Schulter) μ
2-(β -Phenoxy- äthoxy)- adenosin	$C_{18}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{4}H_2O$	C 53.00 H 5.31 N 17.17	53.17 5.18 16.97	$\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$; 269 μ ($\epsilon = 13.8 \times 10^3$) $\lambda_{min}^{C_2H_5OH}$; 234 μ
2-(β -Hydroxy- äthoxy)- adenosin	$C_{12}H_{17}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 38.71 H 5.94 N 18.81	38.86 5.64 19.15	$\lambda_{max}^{0.1N-HCl}$ $\mu(\epsilon)$; 274(12.0×10^3), 248(8.4×10^3) $\lambda_{max}^{H_2O}$ $\mu(\epsilon)$; 266(12.2×10^3) $\lambda_{max}^{0.1N-NaOH}$ $\mu(\epsilon)$; 267(12.4×10^3)
2-(m-Methyl- phenoxy)- adenosin	$C_{17}H_{19}N_5O_5 \cdot H_2O$	C 52.17 H 5.41 N 17.90	52.34 5.05 17.97	Schmelzpunkt: 131°-132°C
2-(p-Methoxy- phenoxy)- adenosin	$C_{17}H_{19}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 51.25 H 5.05 N 17.58	51.58 4.84 17.26	Schmelzpunkt: 155°-157°C λ_{max}^{MeOH} $\mu(\epsilon)$; 252(Schulter), 267(15.3×10^3), 277(Schulter)

Tabelle 3 (Forts.)

2-(o-Chlor-phenoxy)-adenosin	$C_{16}H_{16}N_5O_5Cl \cdot H_2O$	C 46.66 H 4.40 N 17.00	C 46.53 H 4.42 N 16.61	Schmelzpunkt 148°-150°C
2-(β-n-Heptyl-oxyäthoxy)-adenosin	$C_{19}H_{32}N_5O_6$	C 53.51 H 7.56 N 16.42	C 53.90 H 7.28 N 16.71	λ 0.1N-HCl; max 273, 247mμ λ H_2O ; max; 266mμ λ 0.1N-NaOH; max; 266mμ
2-(ξ-Hydroxy-n-hexyloxy)-adenosin	$C_{16}H_{25}N_5O_6$	C 50.12 H 6.57 N 18.27	C 49.77 H 6.50 N 18.58	λ 0.1N-HCl; max 247, 274mμ λ H_2O ; max; 267mμ λ 0.1N-NaOH; max; 266mμ
2-(δ-Hydroxy-n-butoxy)-adenosin	$C_{14}H_{21}N_5O_6$	C 47.32 H 5.96 N 19.71	C 47.65 H 6.03 N 19.45	λ 0.1N-HCl; max 273, 246mμ λ H_2O ; max; 266mμ λ 0.1N-NaOH; max; 267mμ
2-Äthoxy-adenosin	$C_{12}H_{17}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 45.00 H 5.66 N 21.87	C 45.07 H 5.26 N 21.84	λ 0.1N-HCl; max 275, 249mμ λ H_2O ; max; 268, 253 (Schulter)mμ
2-Isopropoxy-adenosin	$C_{13}H_{19}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46.69 H 6.03 N 20.95	C 46.92 H 5.67 N 20.73	λ 0.1N-HCl; max 273, 248mμ λ 0.1N-NaOH; max; 267mμ
2-n-Hexyloxy-adenosin	$C_{16}H_{25}N_5O_5$	C 52.30 H 6.86 N 19.06	C 52.71 H 6.54 N 18.83	λ 0.1N-HCl; max 273, 248mμ λ 0.1N-NaOH; max 266mμ
2-Crotyloxy-adenosin	$C_{14}H_{19}N_5O_5$	C 49.84 H 5.68 N 20.76	C 50.34 H 5.79 N 20.16	NMR-Spektrum: (d ₆ -DMSO) δ; 1.7(3H, Singlett, Methyl), 4.7(3H, m, H_2 , -CH ₂ O-), 5.8 ² (3H, m, H_1 , -CH=CH-)

Beispiel 14

Nachstehend werden einige Beispiele von Rezepturen genannt, in denen die Verbindungen gemäß der Erfindung als Mittel zur Erweiterung der Koronararterien und/oder blutdrucksenkende Mittel verwendet werden können.

A. Tablette

1) 2-n-Butoxyadenosin	20 mg
2) Lactose	35 mg
3) Maisstärke	150 mg
4) Mikrokristalline Cellulose	30 mg
5) Magnesiumstearat	5 mg
	<hr/>
	240 mg pro Tablette

Die Bestandteile (1), (2), (3), 2/3 des Bestandteils (4) und die Hälfte des Bestandteils (5) werden gut gemischt. Das Gemisch wird granuliert. Das restliche Drittel des Bestandteils (4) und die Hälfte des Bestandteils (5) werden dem Granulat zugesetzt, worauf die Masse zu Tabletten gepresst wird. Diese Tabletten können mit einer geeigneten Decke beispielsweise aus Zucker umhüllt werden.

B. Kapsel

1) 2-Phenoxyadenosin	20 mg
2) Lactose	102 mg
3) Mikrokristalline Cellulose	70 mg
4) Magnesiumstearat	8 mg
	<hr/>
	200 mg pro Kapsel

Die Bestandteile (1), (2), (3) und die Hälfte des Bestandteils (4) werden gut gemischt. Das Gemisch wird granuliert. Die restliche Hälfte des Bestandteils (4) wird dem Granulat zugesetzt. Das Gemisch wird in Gelatinekapseln gefüllt.

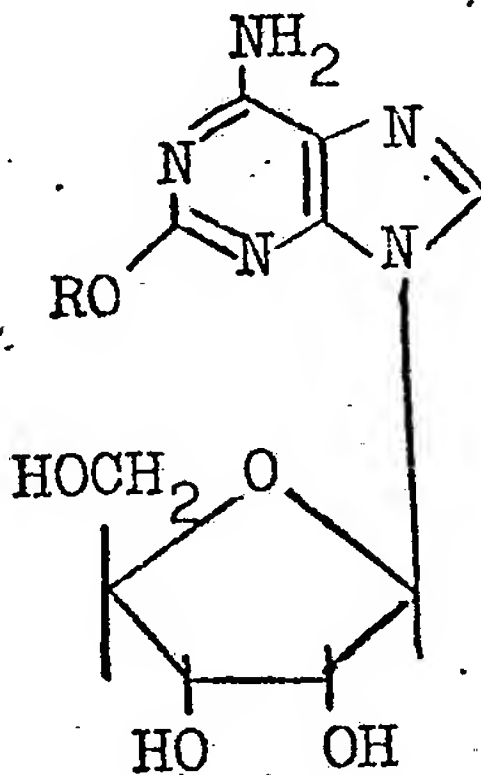
C. Injektionslösung

- | | |
|--|--------|
| 1) 2-(β -Methoxyäthoxy)adenosin | 10 mg |
| 2) Inosit | 100 mg |
| 3) Benzylalkohol | 20 mg |

Alle Bestandteile werden in einer solchen Wassermenge gelöst, daß 2,0 ml Lösung (pH 7,5), die als Injektionslösung dient, erhalten werden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Adenosinderivate der Formel



in der R ein niederer Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen, ein ω -substituierter Polymethylenrest der Formel $R'O(CH_2)_n-$, in der R' ein Wasserstoffatom, ein niederer Alkylrest oder ein Phenylrest und n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, oder ein gegebenenfalls mit einem niederen Alkylrest, einem niederen Alkoxyrest oder einem Halogenatom substituierter Phenylrest ist, und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

2. Salze der Adenosinderivate nach Anspruch 1 mit Mineralsäuren.
3. Hydrochloride der Adenosinderivate nach Anspruch 1.
4. Adenosinderivate nach Anspruch 1/^{bis 3} mit der dort genannten Formel, in der R ein niederer Alkylrest mit 2 bis 6 C-Atomen ist.
5. Adenosinderivate nach Anspruch 1/^{bis 3} mit der dort genannten Formel, in der R ein ω -substituierter Polymethylenrest der Formel $R'O(CH_2)_n-$ ist, in der R' ein niederer Alkylrest mit bis zu 7 C-Atomen ist.
6. Adenosinderivate nach Anspruch 1/^{bis 3} mit der dort genannten Formel, in der R ein ω -substituierter Polymethylenrest der Formel $R'O(CH_2)_n$ ist, in der n für 2 steht.
7. Adenosinderivate nach Anspruch 1/^{bis 3} mit der dort genannten

2258378

Formel, in der R ein mit einem niederen Alkylrest mit bis zu 7 C-Atomen substituierter Phenylrest ist.

8. Adenosinderivate nach Anspruch 1^{bis 3} mit der dort genannten Formel, in der R ein mit einem niederen Alkoxyrest mit bis zu 7 C-Atomen substituierter Phenylrest ist.
9. 2-n-Propoxyadenosin
10. 2-n-Butoxyadenosin
11. 2-n-Pentyloxyadenosin
12. 2-(β -Hydroxyäthoxy)adenosin
13. 2-(β -Methoxyäthoxy)adenosin
14. 2-(β -Äthoxyäthoxy)adenosin
15. 2-(m-Methyl-phenoxy)adenosin
16. Verfahren zur Herstellung von Adenosinderivaten nach Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Halogenadenosine mit einer Verbindung der Formel ROH, in der R die in den Ansprüchen 1 und 4 bis 8 genannten Bedeutungen hat, in Gegenwart einer Base umsetzt.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß anorganische Basen verwendet werden.
18. Verfahren nach Ansprüchen 16 und 17, dadurch gekennzeichnet, daß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydroxyde verwendet werden.
19. Verfahren nach Ansprüchen 16 und 17, dadurch gekennzeichnet, daß als anorganische Basen Alkalimetalle verwendet werden.
20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die 2-Halogenadenosine mit einem Alkoxyd oder Phenoxyd umgesetzt werden, das aus der Verbindung der Formel ROH und einem Alkalimetall hergestellt worden ist.

2258378

21. Verfahren nach Ansprüchen 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Chloradenosin oder 2-Bromadenosin als 2-Halogenadenosin verwendet wird.
22. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an wenigstens einem Adenosinderivat nach Ansprüchen 1 bis 21 in Verbindung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger.